Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

Rezidiv eines Cushing-Syndromes nach totaler Adrenalektomie und Hypophysenausschaltung

Ektopische Hormonbildung durch Pankreasadenom

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

JEAN-JACQUES STAUB
von Basel und Thalwil (Kt. Zürich)

1966

Juris Druck + Verlag Zürich
1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546021_0143

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

Rezidiv eines Cushing-Syndromes nach totaler Adrenalektomie und Hypophysenausschaltung

Ektopische Hormonbildung durch Pankreasadenom

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

JEAN-JACQUES STAUB

von Basel und Thalwil (Kt. Zürich)

Juris Druck + Verlag Zürich
1967

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. S. Scheidegger

Tag der Promotion: 10. Juni 1966

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Für die Anregung und die Unterstützung bei dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. S. Scheidegger bestens. Ebenso sei mein Dank auch Prof. A. Walser ausgesprochen für seine wertvolle Hilfe beim Beschaffen der klinischen Unterlagen.

Der Originaltext der Arbeit wurde stark gekürzt und liegt hier in der gekürzten Fassung vor.

EINLEITUNG

Die Beobachtung, welche wir mitteilen möchten, wirft mehrere Probleme auf. Ein Rezidiv eines Cushing-Syndromes nach totaler Adrenalektomie und Hypophysenausschaltung ist bemerkenswert und ungewöhnlich. Wir fanden bei der Autopsie eine ausgedehnte Nebennierenrindenregeneration. Es stellt sich die Frage, wie diese Reaktion nach Ausfall der hypophysären Hormone zustandegekommen ist. Dem autoptisch festgestellten Pankreastumor scheint in diesem Zusammenhang große Bedeutung zuzukommen. Die Arbeit berührt somit das aktuelle Problem der Hormonbildung durch ektopische Tumoren.

EIGENE BEOBACHTUNG

E. Sch., 55j. Mann: Die *Anamnese* ergibt:

FA: unauffällig. PA: Wiederholte Nierensteinkoliken durch Oxalatsteine. – JL: $4^1/_2$ Jahre vor dem Ableben *erste Symptome eines Cushing-Syndroms* mit zunehmender Müdigkeit, Schwäche in den Beinen, Potenzstörungen, Rötung und Rundung des Gesichtes und Rückenschmerzen. Etwa ein Jahr später Zunahme des Bauchumfanges bei konstant bleibendem Gewicht und Dünnerwerden der Extremitäten. Abnahme der Muskelkraft; Auftreten von Rippenfrakturen. – 5 Monate später erneute Ureterkoliken; auffallender cushingoider Habitus. Abklärung auf Medizinischer Poliklinik Basel (Vorsteher Prof. O. Gsell) durch Prof. A. Walser. 17-Ketosteroide (KS) und 17-Hydroxycorticoide (OH-S) im Urin erhöht. Latenter Diabetes bei Glucosebelastung. Starke Osteoporose im Röntgenbild. Nach ACTH Anstieg der 17-KS und 17-OHS; nach Dexamethason kein oder nur geringer Abfall. – 3 Jahre vor dem Exitus *beidseitige totale Adrenalektomie* auf der Chirurgischen Universitätsklinik Basel durch den Vorsteher, Prof. R. Nissen. Man fand bei der Operation an den Nebennieren (NN) keinen Tumor, sondern nur eine beidseitige Hypertrophie (Abb. 1).

Die pathologisch-anatomische Untersuchung des Operationspräparates (EN. 8145/62) ergab zwei vollständig erhaltene NN mit Rinde, Mark und Kapsel. Histologisch läßt sich feststellen, daß die NN beide *regelmäßig aufgebaut und groß* sind. Die Rinde ist verbreitert. Die Pigmentzone ist eher schmal, das Marklager wenig ausgebildet. Die *Diagnose* lautete: Nebennierenrindenhyperplasie; Verbreiterung der Zona reticularis. – Nach der Operation normalisierte sich der Blutdruck, der beim Eintritt 175/110 betragen hat auf 130/80 mm Hg. Starke Abnahme des cushingoiden Habitus, insbesondere des Vollmondgesichtes und der Stammesfettsucht. Zunahme von Muskulatur und Muskelkraft, so daß der Patient voll arbeitsfähig wurde und sogar eine Bergtour unternehmen konnte. – 17 Monate nach der Adrenalektomie *Rezidiv des Cushing-Syndroms:* zunehmende Schwäche der Muskulatur, Vollmondgesicht, Manifestwerden eines behandlungsbedürftigen Diabetes und Zunahme der Osteoporose. Auffallend starke Pigmentation im Gesicht, an den Narben und an den Mamillen. 21 Monate nach der NN-Entfernung Thrombose der V. subclavia li. Das Serumkalium war niedrig (3,3 m Aeq.); regelmäßige Kaliumzufuhr. Ein Monat später stereotaktische Implantation von Yttrium-90-seeds (6,3 mC). Anschließend Diabetes insipidus und später Anzeichen von sekundärer Hypothyreose mit herabgesetztem J_{131}-Aufnahmevermögen. Cushing-Symptome unbeeinflußt. Die NNR-Hormonproduktion ließ sich durch Dexamethason eindeutig hemmen und war demzufolge ACTH-abhängig. Eine ACTH-Bestimmung konnte aus technischen Gründen nicht verwertet werden. Etwa 1 Jahr vor dem Exitus Magen-Darm-Blutung mit Kollaps. Die Steroide waren stets hoch. 1 Monat später Thrombose der A. carotis li. Zweite stereotaktische Implantation von 50 Yttriumkügelchen (9 mC), die keine Besserung brachte. Zeichen eines Psychoorganischen Syndroms mit vermehrtem Schlafbedürfnis. Diabetes un-

verändert; massive Glucosurie. Zunehmende Pigmentation, stark ausgeprägte Myopathie. Kalium 3,25 mAeq. und Alkalireserve 30 mVal. 3 Jahre nach der totalen Adrenalektomie starb der Patient schließlich unter den Zeichen des irreversiblen Kreislaufkollapses. – Die abschließende Diagnose der 2. Medizinischen Klinik (Vorsteher Prof. H. Ludwig) lautete: Morbus Cushing; Status nach Adrenalektomie und nach Yttriumspickung der Hypophyse.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE UNTERSUCHUNG

Sektion: Die 13 Stunden nach dem Tode vorgenommene Autopsie (SN 1094/65) ergab (Auszug aus dem Protokoll):

Es handelt sich um die Leiche eines großen, ebenmäßig gebauten Mannes in ausgebildeter Totenstarre. Es finden sich am Stamm reichlich braun-schwärzlich gefärbte Pigmentflecken. Die Mamillen sind sehr stark pigmentiert. Die Körperbehaarung ist weitgehend zurückgebildet. Das Haupthaar ist stark gelichtet, bräunlich und deutlich ergraut. Die Schambehaarung ist eher von weiblichem Typus.

Das *subcutane Fettgewebe* der Bauchdecken findet sich in einer breiten Schicht. Bei Eröffnung des *Abdomens* zeigt sich, daß die Darmschlingen ausgedehnt miteinander verwachsen sind. Das Omentum ist sehr fettreich.

Das *Herz* ist schlaff, die rechte Kammer ist weit. Das bräunlich-rote Myokard zeigt einzelne weißliche Flecken und kleinere Narbenzüge. In den Kranzgefäßen sind mehrere gelbliche Flecken vorhanden mit leichter Einengung des Gefäßlumens.

Die *Lungen* zeigen vor allem in den Unterlappen eine Vermehrung des Saft- und Blutgehaltes. Im Oberlappen der rechten Seite ist auch ein kleiner Einschmelzungsherd vorhanden. Die Mucosa der Bronchien zeigt überall eine starke Rötung.

Das *Pankreas* zeigt im Kopfteil einen gut erkennbaren, gegen faustgroßen *Tumorknoten*. Das Drüsengewebe ist bräunlich gefärbt und weist vereinzelte feine Blutungen auf.

Im *retroperitonealen Gewebe*, vor allem in der Umgebung der Nieren, finden sich harte, nicht schneidbare Einlagerungen. Die NN fehlen. Das *retroperitoneale Gewebe* wird im Zusammenhang herauspräpariert, fixiert und röntgenologisch kontrolliert. Nachher wird das gesamte Gewebe in einzelne feine Scheiben zerlegt. Dabei erkennt man, daß sich im Operationsgebiet (Entfernung der NN) harte Kalk- und Knochenplatten finden. Außerdem kann man, an mehreren Stellen zerstreut, gelbbräunliche Herde von weicher Beschaffenheit erkennen. Einzelne haben den Umfang eines Daumennagels, andere sind kleinfingernagelgroß; andere haben eine Größe von 4 bis 5 cm. Sie zeigen eine unregelmäßige, manchmal rundliche oder landkartenartige scharfe Begrenzung (Abb. 2).

Im *Gehirn* sind mehrere kleine Erweichungsherde vorhanden, vor allem im subcorticalen Gebiet des Großhirns und zum Teil auch in den Stammganglien. Der Großhirncortex ist allgemein schmal. Die Ventrikel sind weit; das Ependym ist zart. Es findet sich kein akzessorisches Hypophysengewebe.

MIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG

Hypophyse: vollkommene Nekrose des adenomatösen Teiles, auch etwas auf den neuralen Teil übergehend.

Im *Keilbein* findet sich nirgends Hypophysengewebe.

Die *Knoten des retroperitonealen Gewebes* erweisen sich als NN-Gewebe. Die Größe der einzelnen Zellen ist sehr unterschiedlich. Eine Schichtung in einzelne Zonen liegt nicht vor. Das NN-Gewebe grenzt sich zum Teil unscharf vom umliegenden Fettgewebe ab. Einzelne Zellelemente finden sich teilweise völlig abgelöst. Die Zellen zeichnen sich durch chromatinreiche Kerne aus. Nicht selten kommen auch Riesenzellen vor.

Das *Pankreas* läßt einen *Tumor* im Kopfgebiet nachweisen. Es handelt sich dabei um einen adenomatös gebauten Knoten. Die Zellen dieses Knotens zeigen eine Tendenz, in die Umgebung einzuwachsen (Abb. 3). An einer Stelle kommt es zur Ausfüllung eines Gefäßes mit Tumormassen (Abb. 4). An andern Orten sind auch die Zeichen eines autochthonen Wachstums festzustellen. Die Ausreifung der Tumorzellen ist nicht derartig, daß entschieden werden könnte, ob der Tumor vom Drüsengewebe oder vom Inselapparat ausgeht. Fleckweise zeigt das Pankreas leichte Entzündungsinfiltrate. Die Langerhansschen Inseln sind gut erkennbar.

Diagnose: Cushing-Syndrom: Status nach beidseitiger totaler Adrenalektomie. Status nach zweimaliger Hypophysenspickung durch Yttrium-90 mit Nekrose der Hypophyse. Starke Verknöcherung und Verkalkung im NN-Bereich mit sehr ausgedehnten Regeneraten von NNR-Gewebe. Malignes Adenom des Pankreas. Starke Pigmentierung der äußeren Haut. Dilatation des rechten Herzens, Fettdurchwachsung der rechten Kammerwand. Schwielen der rechten Kammerseitenwand. Coronarsklerose. Kleiner Einschmelzungsherd im rechten Oberlappen der Lunge. Nephrolithiasis. Arteriosklerose der basalen Hirngefäße. Multiple Erweichungsherde des Marklagers und der Stammganglien.

DISKUSSION

Häufigkeit der Regeneration der NN: Beim Menschen ist die Regeneration nach unvollständiger Entfernung der NN nicht

außergewöhnlich. Beim Fall von *Lessof et al.* (47) trat z. B. nach partieller Resektion der NN ein Rezidiv eines Cushing-Syndroms auf. Es wurde ein Regenerat entfernt, worauf sich später wieder ein Rezidiv eingestellt hat.

Nach totaler Adrenalektomie ist eine Regeneration aus akzessorischem Rindengewebe beim Menschen sehr selten. Bei gleichzeitiger totaler Hypophysenausschaltung scheint sie noch nie beschrieben worden zu sein. Als ähnliche Fälle, die sich mit der eigenen Beobachtung vergleichen lassen, konnten wir nur die Arbeiten von *Chaffee et al.*, *Sullivan et al.* und *Bricaire et al.* finden. Auch *Chaffee et al.* (18) kennen keinen anderen Fall, bei welchem akzessorisches NNR-Gewebe funktionstüchtig geworden wäre. Sie berichten von einer bilateralen totalen Adrenalektomie bei einem 40jährigen Patienten mit Cushing-Syndrom. Nach dem Eingriff besserten sich die Beschwerden; bald aber zeigten sich wieder die typischen Cushing-Symptome. Beim erneuten operativen Eingriff fand man im retroperitonealen Fettgewebe ein aus NNM- und NNR-Gewebe bestehendes Regenerat mit Hyperplasie der NNR-Anteile. Nach der Operation besserten sich wiederum die Beschwerden. Später wurde bei einer Thorakotomie ein inoperables kleinzelliges Carzinom entdeckt, das vom Thymus oder von der Lunge abgeleitet werden mußte. Die Autoren nehmen an, daß der Tumor «ACTH» produziert haben müsse. Diese Beobachtung stimmt in den wesentlichen Punkten mit unserem Fall genau überein. Nur die Hypophyse wurde scheinbar nicht ausgeschaltet. Sie hätte ein ACTH produzierendes Adenom beherbergen können. Diese mögliche Erklärung wird in jener Arbeit nicht berücksichtigt.

Sullivan et al. (71) beschreiben einen 31jährigen Mann mit einem Cushing-Syndrom. Die NN wurden rechts total und links partiell entfernt, worauf die Beschwerden verschwanden. 3 Jahre nach der Operation stellte sich ein Rezidiv ein. Nach Hypophysektomie folgte eine erneute Remission. Ein Jahr später trat wiederum ein starkes Cushing-Rezidiv auf. Die Autoren nehmen eine extrahypophysäre, entweder aus ektopischem Hypophysengewebe oder von einem Carzinom stammende ACTH-Produktion an. Da bloß eine partielle Adrenalektomie ausgeführt wurde, ist wohl das Rezidiv durch eine Überfunktion des NN-Restes und nicht wie bei unserer Beobachtung durch akzessorisches Gewebe bedingt

worden. Bemerkenswert scheint aber, daß — wie bei unserer Arbeit — das zweite Rezidiv trotz Hypophysenentfernung eingetreten ist.

Bricaire et al. (12) konnten bei 5 Patienten nach totaler NN-Entfernung wegen Morbus Cushing zeigen, daß eine gewisse Ausscheidung von NNR-Steroiden bestehen bleiben kann. Sie nehmen an, daß aberrierendes NNR-Gewebe nach Ausschaltung der Hauptorgane funktionsfähig werden könne.

Es scheint also nicht ganz ungewöhnlich, daß akzessorisches NN-Gewebe die Möglichkeit hat, nach Ausfall der Hauptorgane funktionstüchtig zu werden. Daß dieses jedoch zu einer Überfunktion führt mit einem Cushing-Syndrom, wurde wohl nur von *Chaffee et al.* beschrieben. Unsere Beobachtung wäre damit die zweite dieser Art.

Es stellt sich die Frage: *Wie kann sich ein solches Regenerat bilden?* Wo kann der Ausgangspunkt liegen? Kann das Regenerat autonom oder durch hormonale Abhängigkeit entstehen?

Ausgangspunkt: Das Regenerat könnte in unserer Beobachtung theoretisch von der NN selbst, von einer verdoppelten NN oder von akzessorischem NNR-Gewebe ausgegangen sein. Die NN selbst kann als Ausgangspunkt ausgeschlossen werden. Bei der Operation wurde das Organ in toto entfernt. Eine NN-Verdoppelung ist sehr unwahrscheinlich. Solche Verdoppelungen sind äußerst selten. Eine Arbeit von *Monaci et al.* (55) berichtet nur über 5 solche Fälle der Literatur. Die multilokuläre Lage spricht in unserem Fall gegen eine Verdoppelung.

Es ist deshalb anzunehmen, daß die Neubildung aus akzessorischem NN-Material hervorgegangen ist. Das akzessorische NN-Gewebe ist topographisch in drei Gruppen einzuteilen (22, 27): 1. Gewebe in der NN- und Nierenregion. 2. Gewebe im retroperitonealen Raum zwischen unterem Nierenpol und Geschlechtsorganen. 3. Gewebe in der Gegend der Geschlechtsorgane (22, 27, 25, 23, 2, 70). In unserem Fall handelt es sich um ein NNR-Regenerat der ersten Gruppe, nämlich um eine Neubildung aus dem periadrenalen Fettgewebe (Abb. 5). Zu dieser Gruppe sind vor allem die Gewebsknoten in der Kapsel der NN, der Kapsel und im Cortex der Niere und im Binde- und Fettgewebe um die NN herum zu

rechnen. Akzessorisches NN-Gewebe um die NN herum kommt nach *Anderson* (2) ziemlich häufig vor. *Denber* (21) und auch *Karsner* (42) konnten extracorticale NNR-Knoten in etwa $^1/_3$ der Autopsien nachweisen. *Cope und Raker* (19) beobachteten bei einer Serie von operativ behandelten Cushing-Patienten häufig extracorticale NNR-Knoten.

Autonomie oder hormonale Abhängigkeit? Das Regenerat, welches infolge seines gesteigerten Wachstums als Tumor angesehen werden darf, könnte von sogenannten «Schlummerzellen» ausgegangen sein und hätte sich folglich autonom, unabhängig von ACTH, gebildet. Die multilokuläre Entstehung spricht dagegen und weist auf eine hormonelle Aktivierung durch ACTH hin. Die Regeneration scheint ohne dieses Hormon gar nicht möglich zu sein (6). Es zeigt sich am hypophysektomierten Tier (27), daß die Neubildung von Rindengewebe nur dann eintritt, wenn ACTH laufend durch Dauerinfusion zugeführt wird. Ebenso nehmen *Chaffee et al.* (18) an, daß das Regenerat in ihrem Fall ACTHabhängig war.

Es stellt sich nun die Frage: *Wo wurde das ACTH in der eigenen Beobachtung gebildet?* Stammte es aus der Hypophyse oder handelte es sich um eine ACTH-Bildung außerhalb des Hypophysengewebes? Die *Hypophyse* selbst konnte in unserem Fall kein ACTH mehr abgeben, weil alle Zellen sich als nekrotisch erwiesen. Es käme als funktionierendes Hypophysengewebe nur noch ein akzessorisches Organ oder eine Hypophysenverdoppelung in Frage. Man findet sehr oft eine Rachendachhypophyse, welche aber nur sehr wenige chromophile Zellen enthält und deshalb kaum irgendwelche Funktion besitzt (32/68). Auch die Tatsache, daß man bei zahlreichen Krankheiten wie z. B. Mamma- und Prostatacarzinom, die Hypophyse mit gutem therapeutischem Erfolg ausschalten kann, spricht gegen eine Funktion dieses akzessorischen Organs. Diese Ansicht ist allerdings auch umstritten (*Politzer* [61, 62]). Seltenerweise kann die Hypophyse verdoppelt sein (4).

Bei der Sektion konnte weder eine vergrößerte ektopische Hypophyse noch eine Verdoppelung gefunden werden. Die klinischen Zeichen des Hypopituitarismus mit Diabetes insipidus und Schilddrüseninsuffizienz sprachen auch gegen das Vorhandensein von funktionstüchtigem Hypophysengewebe.

Ektopische Tumoren, paraneoplastischer Hypercortizismus

Eine ACTH-Produktion außerhalb des Hypophysengewebes kann auch durch sogenannte «*ektopische Tumoren*» zustande kommen. Unter ektopischen Tumoren, die — obwohl sie hormonal aktiv sind — fälschlicherweise auch als nicht endokrine Tumoren bezeichnet werden, versteht man Geschwülste, welche durch die Bildung von Hormonen eine endokrine Funktion eines bestimmten Organes übernehmen können, sich aber in ihrem histologischen Aufbau von einem anderen Gewebe ableiten, als diesem Organ entsprechen würde. Diese ektopischen Tumoren stehen zur Zeit im Zentrum der endokrinologischen Forschung. Es liegen gut über 100 Beschreibungen von Tumoren mit Hypercortizismus («ACTH») vor, ebenso sind etwa 50 Fälle von Hyperthyroidismus («TSH») (10, 29, 31), über 100 Fälle von Hypoglykämie («Insulin») (56, 46), über 20 Fälle von Diabetes insipidus («ADH») (72, 73), etwa 7 Fälle von Pubertas praecox («Gonadotropin») (50), etwa 50 Fälle von Hyperkalzämien («Parathormon») (60, 14) und einige Fälle von «Gastrin-» (79) und «Serotonin»-Produktion (33) bekannt (46, 77). Ob die angegebenen Hormone mit den Hormonen aus den entsprechenden endokrinen Organen identisch oder sehr nahe verwandt sind, ist zur Zeit noch nicht entschieden. Die hormonale Störung kann öfters das erste Symptom eines Tumors sein und auf diesen hinweisen. Derartigen ektopischen Tumoren kommt deshalb eine große Bedeutung zu.

In der eigenen Beobachtung stellt sich die Frage, ob das Cushing-Syndrom mit einem ektopischen ACTH produzierenden Tumor in Beziehung zu setzen ist, ob es sich also um einen sogenannten «*paraneoplastischen Hypercortizismus*» gehandelt hat.

Zu diesem Thema sei hier auf die wichtigsten Übersichtsarbeiten hingewiesen: *de Gennes, Bricaire et al.* (30), *Berthelot* (8), *Leprat* (46), *Bricaire* (13), *Wyss* (77), *Golub* (34), *Kracht* (44), *Soffer* (70a), *Riggs* und *Sprague* (65).

Häufigkeit: Der paraneoplastische Hypercortizismus ist wohl bei systematischer Untersuchung nicht so selten. Beim Cushing-Syndrom findet sich ein malignes ektopisches Neoplasma durchschnittlich in 5,6 % der Fälle (65). Bei der genauen Untersuchung von zahlreichen Krebskranken mit Tumoren verschiedener Lokali-

sationen zeigt die NNR eine Hyperplasie in 5,9 %. Es ist anzunehmen, daß bei der Untersuchung von Patienten mit Lungen-, Thymus- und Pankreastumoren, den häufigsten ektopischen Geschwülsten mit ACTH-Produktion, die Vergrößerung der NNR noch häufiger gefunden würde. Eine solche Untersuchung, welche aufschlußreich wäre, ist mir nicht bekannt. Die genaue Zahl der bis heute veröffentlichten Beschreibungen von paraneoplastischem Hypercortizismus ist schwierig zu ermitteln. Die einzelnen Fälle werden zum Teil in den Arbeiten mehrfach beschrieben, und zum Teil sind die Literaturstatistiken unvollständig. Auf Grund der Arbeiten von de Gennes, Bricaire und Leprat (30/46) können wir eine Gesamtzahl von über 100 Fällen annehmen. Es ist zu erwarten, daß bei besserer Kenntnis dieses Syndroms solche Beobachtungen noch häufiger mitgeteilt werden.

Das *Durchschnittsalter* beim paraneoplastischen Hypercortizismus beträgt ca. 40 bis 50 Jahre; es liegt etwas höher als bei der typischen Cushingschen Krankheit. Beim gewöhnlichen Morbus Cushing werden 3- bis 4mal mehr Frauen als Männer betroffen (45). Der paraneoplastische Hypercortizismus trifft etwa gleich viele Männer wie Frauen.

Wenn wir die einzelnen Tumoren, welche für den paraneoplastischen Hypercortizismus in Frage kommen können, ihrer Herkunft nach unterteilen, können wir *4 Hauptgruppen* bilden:

1. Bös- und gutartige Geschwülste des Bronchus.
2. Bös- und gutartige Tumoren des Thymus.
3. Carzinome des in- und exkretorischen Teiles des Pankreas.
4. Tumoren verschiedener ungewöhnlicher Lokalisationen.

Bei der letzten Gruppe handelt es sich wohl eher um ein zufälliges Zusammentreffen von Cushing-Syndrom und Tumor.

Aus den Angaben von *de Gennes, Bricaire und Leprat* haben wir ungefähre Prozentzahlen über die Herkunft der Tumoren zu ermitteln versucht, die in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt sind:

Bronchien	ca. 38 %	Thyreoidea	ca. 3 %
Thymus	ca. 20 %	Zentralnervensystem	ca. 4 %
Pankreas	ca. 13 %	Ovar	ca. 3 %
Magen-Darm-Trakt	ca. 6 %	Varia	ca. 13 %

Da erst über 100 Fälle bekannt geworden sind, sind diese Prozentzahlen sicher ungenau. Es geht aus den Angaben hervor, daß die Bronchialtumoren — es sind dies vor allem Carzinome vom oat-celled-Typus — an erster Stelle stehen; es folgen ihnen Geschwülste des Thymus und des Pankreas. Unter der Rubrik «Varia» wurden folgende Tumoren beschrieben: ektopisches Chorionepitheliom (59), Hodenseminom (28), oat-celled-Carzinom der Trachea (9), Gallenblasencarzinom (15), Cholangiom der Leber (64), Adenom der Parathyreoideae (63), Leukämie (74), malignes Melanom (1), Hypernephrom (30), Parotismischtumor (30), Myoblastom (30), Sympathicoblastom (41), Craniopharyngiom ? (16).

Pathologisch-anatomisch findet man fast regelmäßig eine Hyperplasie der NNR. Nach Adrenalektomie haben *Chaffee et al.* (18) ein NN-Regenerat aus akzessorischem NNR-Gewebe gefunden, wie dies in der eigenen Beobachtung der Fall ist. Etwa in einem Drittel der Fälle metastasiert der ektopische Tumor in die NN und in etwa 50 % in die Leber. In der Hypophyse lassen sich, wie bei der Cushingschen Krankheit, im allgemeinen basophile Zellen mit einer homogenen hyalinen Masse (36), sogenannte Crookezellen nachweisen. Metastasen in die Hypophyse oder ein basophiles Adenom sind außergewöhnliche Befunde.

Als *klinische Kennzeichen* findet man meistens einen schweren Diabetes, häufig psychische Störungen und eine auffällige Pigmentation der äußeren Haut. Besonders charakteristisch scheinen die muskulären Symptome mit Myasthenie, die auf die starke hypokaliämische Alkalose zurückgeführt werden. Letzterer Befund stellt ein nahezu konstantes Zeichen bei ektopischen Tumoren dar. Die 17-KS und 17-OHS im Urin sind höher als bei der gewöhnlichen NNR-Hyperplasie. Die Aldosteronausscheidung ist in der Regel nicht erhöht. Es werden auch abnorme Zwischenprodukte der Cortisolsynthese ausgeschieden, eventuell als Folge einer enzymatischen Störung im Tumor (13, 46). Es wird vermutet, (*Walser* [76]), daß der Tumor ein pathologisches Hormon abgeben könne. Die Ansprechbarkeit auf ACTH ist sehr unterschiedlich. Der Hemmtest mit Dexamethason fällt meistens negativ aus. Es liegen jedoch auch Beobachtungen vor, bei welchen sich die Steroidausscheidung durch Dexamethason hemmen ließ (58, 53, 51). Dies trifft auch in der eigenen Beobachtung zu.

Zeitliches Auftreten der Symptome: Das Cushing-Syndrom und der ektopische Tumor können gleichzeitig manifest werden. Am häufigsten jedoch vermag der Hypercortizismus die ersten klinischen Erscheinungen hervorzurufen. Der Tumor wird erst einige Monate später, eventuell erst nach einigen Jahren, entdeckt. *Riggs und Sprague* (65) berichten von einer Latenz von 6 Jahren. Manchmal kann der Tumor erst bei der Autopsie gefunden werden (46, 13), wie dies auch in der eigenen Beobachtung der Fall war.

Auf die Probleme der *Pathophysiologie* dieser Erkrankung soll nur ganz kurz eingegangen werden. — Auf Grund klinischer und pathologisch-anatomischer Befunde scheint die Annahme, daß der Tumor ein Hormon mit ACTH-Wirkung bilden könne, naheliegend. *Meador, Liddle et al.* haben 1962 bei 5 Fällen von ektopischen Tumoren eine ACTH-ähnliche Substanz in den Extrakten des Primärtumors, in den Metastasen und im Plasma der Patienten nachgewiesen. Der Gehalt der Hypophyse an ACTH hingegen erwies sich bei der Untersuchung als erniedrigt. Es scheint, daß die ACTH-Bildung der Hypophyse durch den hohen Cortisolspiegel infolge ektopischer ACTH-Produktion gehemmt wird. Die Untersuchungen von *Meador, Liddle et al.* wurden durch spätere Arbeiten (48, 49) bestätigt. Bei biologischen Testen und zahlreichen physikalisch-chemischen Reaktionen zeigte das Tumor-«ACTH» die gleichen Eigenschaften wie das hypophysäre ACTH (48, 40). Vieles spricht dafür, daß die beiden Hormone gleich seien. Eine definitive Entscheidung wird wohl erst durch eine strukturchemische Analyse möglich werden. — Als gesichert kann also gelten, daß die ektopischen Tumoren ACTH oder eine dem ACTH sehr ähnliche Substanz abgeben, die für die Hyperplasie der NNR und die erhöhte Cortisolproduktion mit dem daraus resultierenden Cushing-Syndrom verantwortlich sind. Diese Entdeckung scheint von entscheidender Bedeutung. Dadurch wird gezeigt, daß ektopische Tumoren — in der Mehrzahl maligne und «primitive» Geschwülste — komplizierte Hormone von Polypeptidcharakter produzieren können. Nach Untersuchungen von *Hymes et al.* (39) scheint eine geringe ACTH-Bildung z. B. auch in gewöhnlichen Bronchuscarzinomen recht häufig vorzukommen.

Hypercortizismus bei Pankreastumoren: Die Angaben über den paraneoplastischen Hypercortizismus gelten auch mutatis mutan-

dis für das Cushing-Syndrom bei Pankreastumoren. Etwa 18 Fälle sind bis heute mitgeteilt worden. Sie folgen in chronologischer Reihenfolge mit den entsprechenden Referenzen: (43, 52, 20, 17, 37, 54, 66, 38, 3, 5, 11, 26, 51, 40, 35, 13, 69 [2 Fälle]). Bei diesen Beschreibungen handelt es sich größtenteils um Frauen. Seltenerweise kommen solche Erkrankungen — wie auch bei unserer Beobachtung — bei Männern vor (3, 26). — In der Mehrzahl sind die Patienten weniger als 40 Jahre alt. Es liegen aber auch Beschreibungen über Patienten in bedeutend höherem Alter vor (38, 51). Der Kranke der eigenen Untersuchung war bereits 55 Jahre alt. — Histologisch entsprach der Aufbau der Pankreastumoren meistens einem Inselzelladenom (17, 66, 3, 11, 5, 26, 51, 40, 13). Bei anderen Arbeiten wurde der Zelltyp nicht weiter definiert; manchmal wurde ein azinöses Pankreascarzinom diagnostiziert. Die genaue histologische Beurteilung der Pankreastumoren kann große Schwierigkeiten bieten. Manchmal — wie in der eigenen Untersuchung — ist es unmöglich, den Tumor genau zu klassifizieren, wenn er wenig ausgereift ist. — Fernmetastasen sind oft vorhanden; sie können aber auch fehlen wie bei der Beschreibung von *Bricaire* (13) oder in der eigenen Untersuchung.

Epikrise: Nach beidseitiger totaler Adrenalektomie bei Cushing-Syndrom fand sich autoptisch ein ausgedehntes NN-Regenerat, welches seinen Ursprung von akzessorischem NNR-Gewebe genommen hat. Die Hypophyse wurde durch eine Yttriumspickung zerstört. Die Befunde bei der Autopsie und die klinischen Zeichen eines Hypopituitarismus lassen darauf schließen, daß kein hormonal aktives Hypophysengewebe vorhanden gewesen sein kann. Das stark ausgeprägte Cushing-Syndrom, der Diabetes mellitus mit massiver Glucosurie, die hervorstechenden muskulären Symptome, die auffallende und zunehmende Pigmentation der äußeren Haut und die ausgesprochenen psychischen Störungen wiesen zu Lebzeiten auf einen ektopischen Tumor hin. Die charakteristische hypokaliämische Alkalose war deutlich ausgeprägt. — Obwohl — wie auch im Fall von *Bricaire* (13) — keine Metastasen vorlagen, muß der Tumor, den wir im Pankreas gefunden haben, doch als maligne angesehen werden. Dieses maligne Pankreasadenom, welches infiltrierend gewachsen und in Gefäße eingebrochen ist,

kann als ektopischer Tumor mit ACTH-Produktion angesehen werden und muß für die Bildung des NNR-Regenerates und für das Cushing-Syndrom verantwortlich gemacht werden. Auch beim eingangs beschriebenen Fall von Chaffee, der einzigen Arbeit, die etwa unserer Beobachtung entspricht, wird das Regenerat auf einen ektopischen Tumor zurückgeführt. Die starke Pigmentation bei unserem Patienten weist auf eine gleichzeitige MSH-Aktivität des Tumors hin, wie sie in der Arbeit von *Hallwright et al.* [35] nachgewiesen werden konnte.

ZUSAMMENFASSUNG

Mitteilung eines Cushing-Syndromes bei einem 55jährigen Mann. Nach beidseitiger totaler Adrenalektomie und zweimaliger Zerstörung der Hypophyse durch radioaktives Yttrium findet sich bei der Autopsie eine ausgedehnte Nebennierenrindenregeneration. Diese Neubildung ist mengenmäßig bedeutend größer als das normale Nebennierenrindengewebe. Sie ist von akzessorischem Nebennierengewebe ausgegangen. Die Hypophyse ist nekrotisch. Im Pankreas findet sich ein faustgroßes malignes Adenom. Die Arbeit behandelt die Frage der Entstehung des Nebennierenregenerates und der Herkunft des für diese Neubildung notwendigen ACTH. Der Pankreastumor wird für die ACTH-Bildung verantwortlich gemacht. Es werden die sogenannten ektopischen ACTH-produzierenden Tumoren besprochen und die Fälle der Literatur zusammengestellt.

RÉSUMÉ

Communication d'un syndrome de Cushing chez un homme agé de 55 ans. Après surrénalectomie totale bilaterale et après déstruction de l'hypophyse à deux reprises par de l'yttrium radioactif on trouve à l'autopsie une large regénération de tissu surrenalien. Cette régenération est quantitativement bien plus grande que le tissu des surrenales normales. Elle s'est developpée à partir de tissu surrénalien accessoire. L'hypophyse et necrotique. Dans

le pancréas on trouve un adénome malin de la grandeur d'un poing. Le travail traite du problème de la formation de cette régénération surrénalienne et de la source de l'hormone ACTH nécessaire pour cette néoformation. La tumeur du pancréas est rendue responsable de la production de l'ACTH. Le travail discute des tumeurs endocrines ectopiques produisant de l'ACTH et fait une revue de la littérature.

SUMMARY

Communication of a Cushing-syndrome observed in a 55-year-old male, during whose life bilateral total adrenalectomy was performed and the pituitary gland was destroyed twice by radioactive yttrium. Necropsy findings showed us a large regeneration of adrenocortical tissue. This regeneration was quantitatively much more important than the normal adrenal cortex. It has grown out of accessory adrenal tissue. The pituitary gland was necrotic. In the pancreas, we found a malignant adenoma of the size of a fist. The study is about the problem of the growth of the adrenocortical cells and the origin of ACTH-hormone necessary for this neoformation. The adenoma of the pancreas is made responsible for the secretion of ACTH. The so-called ectopic ACTH-producing tumours are discussed and a review is made of the cases described in literature.

Die Besonderheiten des klinischen Verlaufes werden voraussichtlich noch im Zusammenhang in einer Gemeinschaftsarbeit zusammen mit Prof. R. Nissen und Prof. A. Walser veröffentlicht werden.

LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

A = Arteria, ACTH = Adrenocorticotropes Hormon, ADH = Antidiuretisches Hormon, FA = Familienanamnese, JL = Jetziges Leiden, 17-KS = 17-Ketosteroide, MSH = Melanophoren stimulierendes Hormon, NN = Nebenniere(n), NNM = Nebennierenmark, NNR = Nebennierenrinde, 17-OHS = 17-Hydroxycorticosteroide, PA = Persönliche Anamnese, TSH = thyreotropes Hormon, V. = Vena.

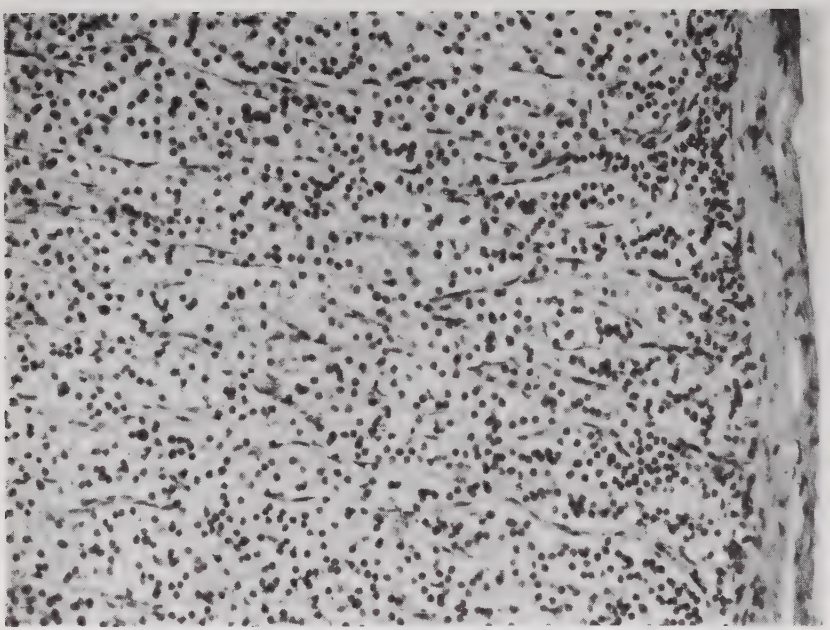

Abb. 1

Nebenniere: Operatitonspräparat. Gleichmäßiger Aufbau des Cortex.
Vergr. 1:160.

E. Nr. 8145/62

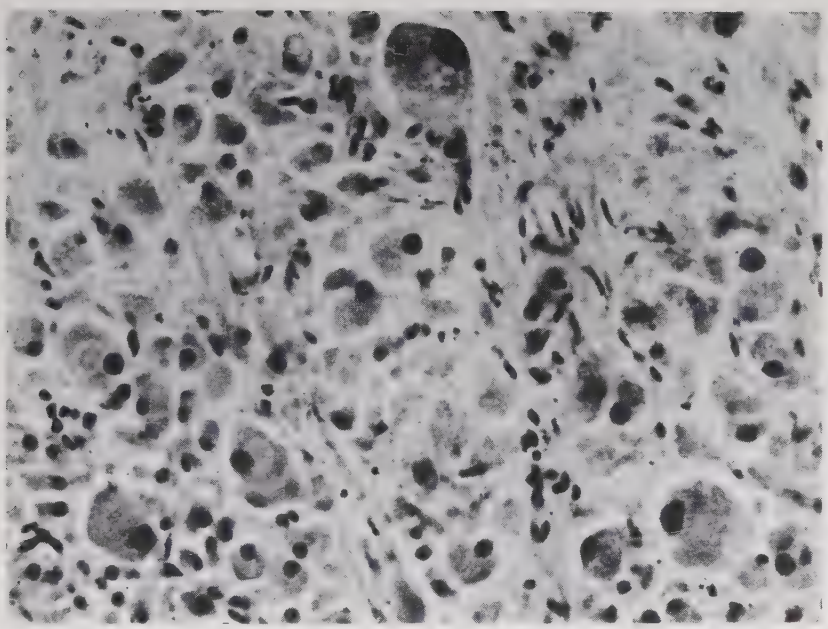

Abb. 2

Nebennierenrindenregenerat in retroperitonealem Gewebe. Umschriebene stärkere Zellpolymorphie mit Riesenzellbildungen. Vergr. 1:325.

S. Nr. 1094/65

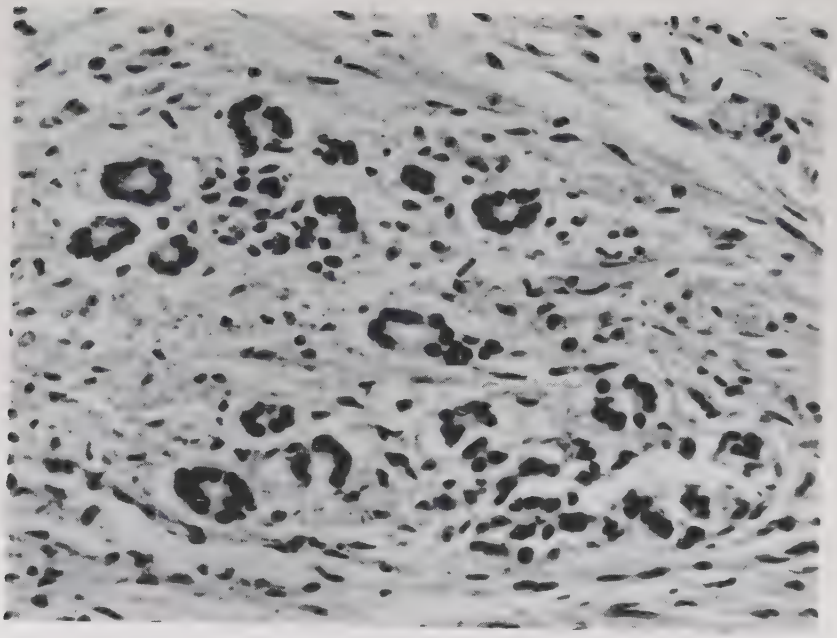

Abb. 3

Malignes, infiltrierend wachsendes Pankreas-Adenom. Vergr. 1:300.
S. Nr. 1094/65

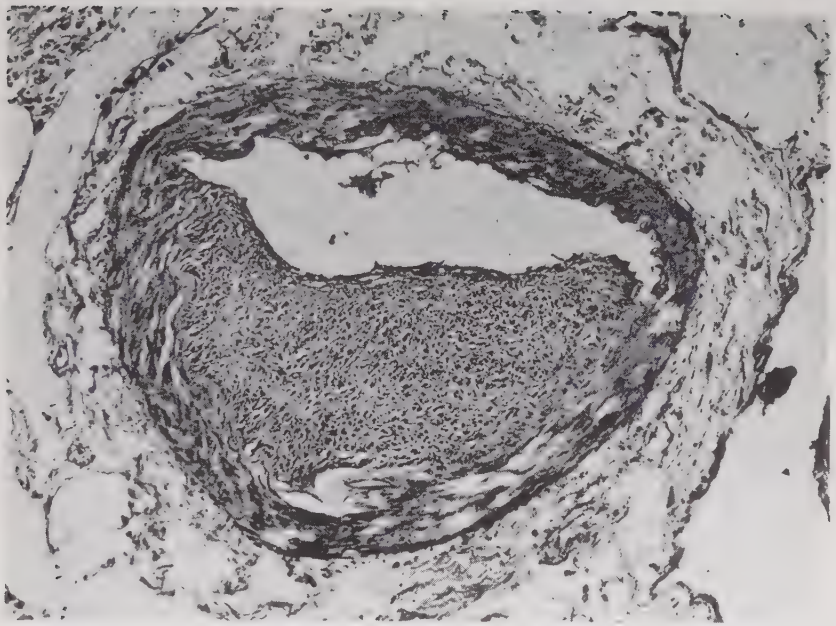

Abb. 4

Peripankreatisches Gefäß, weitgehend durch das Pankreas-Adenom ausgefüllt.
Vergr. 1:125.
S. Nr. 1094/65

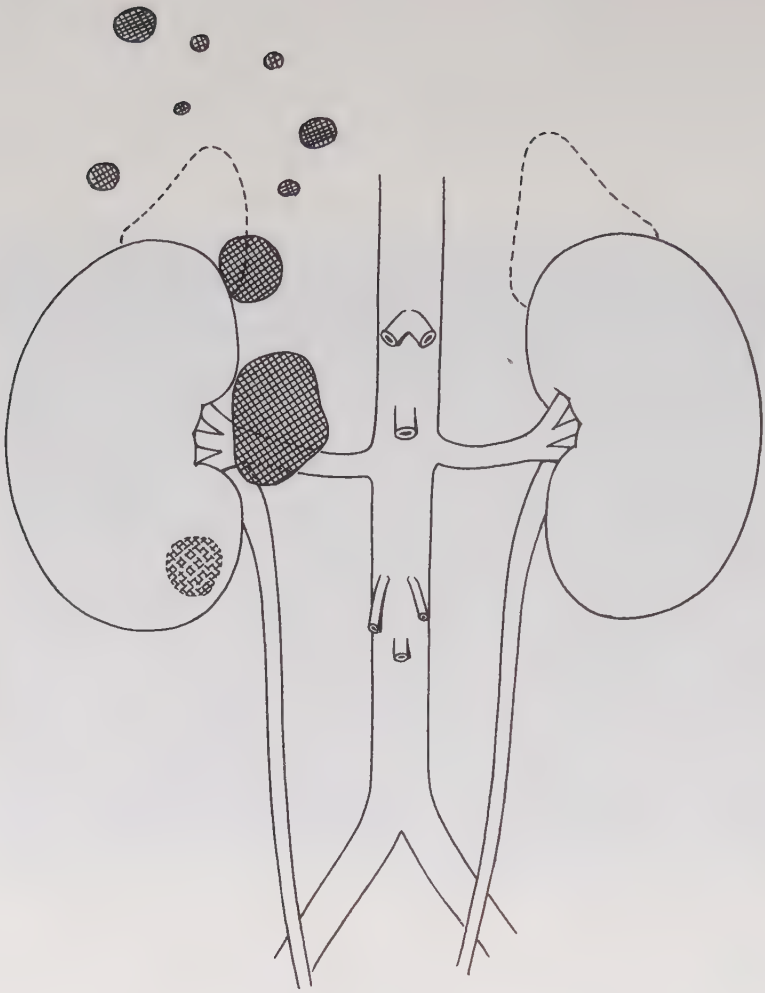

Abb. 5

Zeichnung des retroperitonealen Gewebes mit multiplen Nebennierenrinden-regenerationen. Schematische Zeichnung.

S. Nr. 1094/65

LITERATURVERZEICHNIS

1) *Albright, E. C.*, Malignant melanoma following bilateral adrenalectomy for Cushing's Syndrome. J. clin. Endocrin. *22*: 93 (1962).

2) *Anderson, W. A. D.*, Pathology IVth edition, Mosby Company, St. Louis 1961.

3) *Armando, V.*, Sindrome de Cushing associado con cancer del pancreas endocrino. Rev. Med. Valparaiso *10*: 84 (1957), zit. bei Berthelot (8).

4) *Bainborough, A. R.*, und *Hase, S.*, Double Hypophysis, Canad. med. Ass. J. *79/11*: 912 (1958), zit. in Excerpta (24) *12*: 613 (1959).

5) *Balls, K. F., et al.*, Functioning islet-cell carcinoma of the pancreas with Cushing's syndrome, J. clin. Endocrin. *19*: 1134 (1959).

6) *Bergenstal, D. M., et al.*, Metabolic effects of adrenalectomy in man. Ciba foundation colloquia on endocrinology Vol. VIII, The human adrenal cortex 1955, p. 425.

7) *Berichte* über die allgemeine und spezielle Pathologie, Jahrgänge 1950–1964, Springer-Verlag.

8) *Berthelot, P., et al.*, Hypercorticisme et cancer de l'utérus (Etude d'un cas et revue de la littérature), 85 Referenzen, Presse méd. *69*: 1899 (1961).

9) *Bornstein, P.*, Adrenocortical hyperfunction in association with anaplastic carcinoma of the respiratory tract, New. Engl. J. Med. *264*: 363 (1961).

10) *Boudin, G., et al.*, Hyperthyroidie et myelome, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris *74*: 169 (1958), zit. in Berthelot (8).

11) *Bourgeois, P., et al.*, Syndrome d'hypercorticisme et cancer pancréatique de type langerhansien, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris *20–21*: 665 (1959), zit. bei Bricaire (13).

12) *Bricaire, H., et al.*, Persistance d'une élimination stéroidienne du type surrénalien après surrénalectomie bilatérale totale pour maladie de Cushing, Rev. franç. Endocrin. clin. *2*: 469 (1961).

13) *Bricaire, H., et al.*, Syndrome de Cushing et cancer du pancréas. Aspect particulier des hypercorticismes paranéoplasiques, Sem. Hôp. Paris *41*: 765 (März 1965).

14) *Bricaire, H., et al.*, L'Endocrinologie en 1965, l'hypercalcémie paranéoplasique, Rev. prat. *16*: 1505 (April 1966).

15) *Brickner, P. W., et al.*, Cushing-syndrome associated with non endocrine neoplasms: Carcinoma of the gallbladder, Amer. J. Med. *31*: 632 (1961), zit. in Berichte (7) *52*: 50 (1962).

16) *Browne, J. S. et al.*, Cushing's syndrome, Ciba Found. (Coll. on Endocrin.) *8*: 505 (1955), zit. Berthelot (8).

17) *del Castillo, E. B., et al.*, Maladie de Cushing et cancer du pancréas, Presse méd. *58*: 783 (1950).

18) *Chaffee, W. R., et al.*, Cushing's syndrome with accessory adrenocortical tissue, J. amer. med. Ass. *186/8*: 799 (1963).

19) *Cope, O.*, and *Raker, J. W.*, Cushing's disease, the surgical experience in the care of 46 cases, New Engl. J. Med. *253*: 119, 165 (1955), zit. in Rosner (67).

20) *Crooke, A. C.*, Basophilism and cancer of the pancreas, J. Path. Bact. 58: 667 (1946), zit. in Bricaire (13).

21) *Denber, H. C.*, Non encapsulated adrenal cortical tissue in the periadrenal fat, Am. J. Path. *25/4*: 681 (1949), zit. in Excerpta (24) *3*: 76 (1950).

22) *Dietrich, A.*, und *Siegmund, H.*, Die Nebenniere und das chromaffine System, in F. Henke und O. Lubarsch, Hb. spez. path. Anat., *8*: 969 (Berlin 1926), Springer-Verlag.

23) *Epstein, J. A., et al.*, Ovarian adrenal rest tumour simulating adrenal virilism, Amer. J. Obstet. Gynec. *74*: 982 (1957), zit. in Berichte (7) *39*: 26 (1958).

24) *Excerpta medica*, Section V, general pathology and pathological anatomy, Excerpta medica foundation New York, Jahrgänge 1950–1964.

25) *Falls, J. L.*, Accessory adrenal cortex in broad ligament, Cancer *8*: 143 (1953) zit. nach Bricaire (12).

26) *Farrant, P. C., et al.*, Increased adrenocortical activity and malignant disease, Lancet 7: 147, 434 (1960) II, zit. nach Bricaire (13).

27) *Faßbender, H. G.*, in E. Kaufmann, Lehrbuch spez. Path. Anat., 12. Aufl., *1/II*: 1476 (Berlin 1956), Walter-de-Gruyter-Verlag.

28) *di Ferrante, N., et al.*, Morbo di Cushing e seminoma del testicolo Policlinico sez-prat. *58/43*: 1349 (1951), zit. nach Excerpta (24) *5*: 653 (1952).

29) *de Gennes, L.*, et *Bricaire, H.*, Maladie de Basedow et affections malignes. Presse méd. *64*: 2039 (1956), zit. nach Berthelot (8).

30) *de Gennes, L., Bricaire, H.*, et *Leprat, J.*, Les syndromes endocriniens paranéoplasiques I: Hypercorticismes et cancers viscéraux, Presse méd. *70*: 2035 (1962).

31) *de Gennes, L., Bricaire, H.*, et *Leprat, J.*, Les syndromes endocriniens paranéoplasiques II: Hyperthyroidies et endocrinopathies diverses, Presse méd. *70*; 2137 (1962).

32) *von Gierke, E.*, in L. Aschoff, Path. Anat. *2*: 894 (Jena 1936) Gustav-Fischer-Verlag.

33) *Gloor, F., et al.*, Metastasierendes Inselzelladenom des Pankreas mit 5-Hydroxytryptamin- und Insulinproduktion, Schweiz. med. Wschr. *94*: 1476 (1964).

34) *Golub, B. P.*, Cushing's syndrome associated with neoplasms of extraadrenal and extrapituitary origin (98 Referenzen), Boston med. Quarterly *15*: 112 (1964).

35) *Hallwright, G. P., et al.*, Pigmentation and Cushing's syndrome due to malignant tumour of the pancreas, J. clin. Endocrin. *24*: 496 (1964).

36) *Hedinger, Chr.*, Pathologische Anatomie beim Cushing-Syndrom, in Labhart (45), p. 342.

37) *Howard, J. M., et al.*, Collective review: hyperinsulinism and islet-cell tumours of pancreas with 398 recorded tumours, Int. Abstr. Surg. (Chicago) *90*: 417 (1950), zit. nach Hallwright (35).

38) *Hutton, J. H., et al.*, Cushing's syndrome, Illinois med. J. *111*: 167 (1957).

39) *Hymes, A. C.*, and *Doe, R. P.*, Adrenal function in cancer of the lung with and without Cushing's syndrome, Amer. J. Med. *33*: 398 (1962), zit. nach Wyss (77).

40) *Jarett, L., et al.*, Characterization by immunofluorescence of an ACTH-like substance in non pituitary tumours from patients with hyperadrenocorticism, J. clin. Endocrin. *24*: 543 (1964).

41) *Kaplan, L., et al.*, Sympathicoblastoma with metastases associated with the clinical picture of Cushing's syndrome, Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) *62*: 696 (1949), zit. nach Berthelot (8).

42) *Karsner, H. T.*, Tumours of the adrenals, in Atlas of tumour pathology, Armed forces Institute of Pathology, Vol. 8/29 (1950) zit. nach Rosner (67).

43) *Kepler, E. J.*, Symposium: polyglandular dyscrasias involving abnormalities of sexual characteristics, Proc. Staff Meet. Mayo Clin. *8*: 102 (1933), zit. nach Bricaire (12).

44) *Kracht, J.*, und *Hantschmann, N.*, Tumorsyntopien des Cushing-Syndroms, Acta endocrin. *38*: 490 (1961), zit. nach Berichte (7) *53*: 53 (1962).

45) *Labhart, A.*, Klinik der inneren Sekretion, Springer-Verlag (1957), p. 335.

46) *Leprat, J.* (H. Bricaire), Les syndromes endocriniens paranéoplasiques, Rev. Prat. *15*/15: 2021 (1965).

47) *Lessof, M. H., et al.*, Cushing's syndrome relapsing twice after surgery, Proc. roy. Soc. Med. (London) *49*: 828 (1956).

48) *Liddle, M. D., et al.*, Nonpituitary neoplasms and Cushing's syndrome, Arch. Intern. Med. *111*: 471 (1963).

49) *Marks, L. J., et al.*, Corticotropin secreting carcinoma, J. amer. med. Ass. *183*: 115 (1963).

50) *Massachusetts General Hospital*, case records (case 46451), New Engl. J. Med. *263*: 965 (1960), zit. nach Berthelot (8).

51) *Meador, C. K., Liddle, G. W., et al.*, Cause of Cushing's syndrome in patients with tumours arising from «nonendocrine» tissue, J. clin. Endocrin. *22*: 693 (1962).

52) *Mellgreen, J.*, The anterior pituitary in hyperfunction of the adrenal cortex ... Acta path. microbiol. scand. *60*; 1:96 (1945), zit. nach Bricaire (13).

53) *Metzler, C.*, and *Flink, E. B.*, Adrenal cortical hyperfunction associated with metastatic bronchogenic carcinoma, Lancet *76*: 242 (1956), zit. nach Pfohl (58).

54) *Michael Reese Hospital*, Clinical conference on metabolic problems, Metabolism 3: 274 (1954), zit. nach Berthelot (8).

55) *Monaci, M.*, Le duplicità vere e false delle ghiandole surrenali, Arch. Vecchi Anat. patol. *1612*: 651 (1951), zit. nach Excerpta (24) *5*: 656 (1952).

56) *Oleesky, S., et al.*, A fibrosarcoma with hypoglycaemia and a high serum insulin level, Lancet *2*: 378 (1962), zit. nach Liddle (48).

57) *Parker, T. G.*, and *Sommers, S. C.*, Adrenal cortical hyperplasia accompanying cancer, Arch. Surg. (Chicago) 72: 495 (1956), zit. nach Berthelot (8).

58) *Pfohl, R. A., et al.*, Adrenal pituitary studies in a patient with bronchogenic carcinoma and Cushing's syndrome, Ann. intern. Med. *58*: 993 (1963).

59) *Piper, W.*, Cushing-Syndrom bei primärem ektopischem Chorionepitheliom der Leber, Internist *1*: 420 (1960), zit. nach Berichte (7) *49*:58 (1961).

60) *Plimpton, C. H., et al.*, Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone destruction, Amer. J. Med. *21*: 750 (1956), zit. in Liddle (48).

61) *Politzer, G.*, Über Anomalien der Hypophysentasche und ihre Bedeutung für die Entstehung dystoper Adenome, Frankf. Z. Path. *65/2*: 242 (1954), zit. nach Excerpta (24) *8*: 297 (1955).

62) *Politzer, G.*, Zur Entstehung dystoper Hypophysenadenome (Vortrag), Zentralblatt (78) *92*: 131 (1954).

63) *Raker, J. W., et al.*, Coexisting primary hyperparathyroidism and Cushing's syndrome, J. Clin. Endocrin. *22*: 273 (1962), zit. nach Golub (34).

64) *Ravault, P., et al.*, Syndrome de Cushing au cours d'une tumeur primitive du foie (cholangiome), Rev. Lyon. Méd. 2/1: 11 (1953), zit. nach Excerpta (24) 7: 521 (1954).

65) *Riggs, B. L.*, and *Sprague, R. G.*, Association of Cushing's syndrome and neoplastic disease (79 Referenzen), Arch. intern. Med. *108*: 841 (1961).

66) *Rosenberg, A. A.*, Fulminating adrenal cortical hyperfunction and islet-cell cancer of the pancreas, J. clin. Endocrin. *16*: 1364 (1956).

67) *Rosner, P.* (unter E. Rutishauser), Inaugural-Dissertation, 1963, Karger, Hyperplasie corticosurrénalienne extracapsulaire.

68) *Russel, D. S.*, Pituitary gland p. 986 in Anderson (2).

69) *Sayle, B. A., et al.*, Cushing's syndrome due to islet-cell carcinoma of the pancreas, Report of two cases, Ann. intern. Med. *63*: 58 (1965).

70) *Soffer, L. J., et al.*, Human adrenal gland, Philadelphia 1961, p. 13.

70a) do. p. 443.

71) *Sullivan, W. A., et al.*, Cushing's syndrome following partial adrenalectomy and complete hypophysectomy, Acta endocrin. *48*: 565 (1965).

72) *Schwartz, W. B., et al.*, A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of ADH, Amer. J. Med. *23*: 529 (1957), zit. nach Liddle (48).

73) *Schwartz, W. B., et al.*, Further observations on hyponatremia and renal sodium loss probably resulting from inappropriate secretion of ADH, New. Engl. J. Med. *262*: 743 (1960), zit. nach Berthelot (8).

74) *Taliaferro, I.*, Cushing's syndrome associated with acute leukemia, Sth. med. J. *54*: 686 (1961), zit. nach Golub (31).

75) *Tonutti, E.*, in E. Kaufmann, Lehrbuch der spez. path. Anat., 12. Aufl. 1956, I. Band, 2. Hälfte, p. 1354.

76) *Walser, A.*, Pathophysiologie des ACTH, Referat am VI. Westeuropäischen Symposium für klinische Chemie: Peptidhormone, März 1966 (z. Z. im Druck).

77) *Wyss, F.*, Innersekretorische Krankheitsbilder bei primär normalen endokrinen Drüsen, Schweiz. med. Wschr. *94*: 953 (1964).

78) *Zentralblatt* für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Jahrgänge 1950–1964, Gustav-Fischer-Verlag, Jena.

79) *Zollinger, R. M., et al.*, Origin of the ulcerogenic hormone in endocrine induced ulcer, Ann. Surg. *156*: 570 (1962), zit. nach Liddle (48).

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG 3

EIGENE BEOBACHTUNG 5

1. Anamnese, Klinische Unterlagen 5

2. Pathologisch-Anatomische Untersuchung 6

a) Sektion 6

b) Mikroskopische Untersuchung 7

c) Diagnose 7

DISKUSSION 7

1. Häufigkeit der Regeneration 7

Weitere Fälle von Cushingrezidiven durch Nebennierenregenerate .. 8

2. Wie kann sich ein solches Regenerat bilden? 9

A. Ausgangspunkt: a) Nebenniere selbst, b) Nebennierenverdoppelung, c) akzessorisches Nebennierenrindengewebe, Vorkommen 9

B. Autonomie oder hormonale Abhängigkeit? 10

a) Hypophyse (unvollständige Zerstörung, akzessorische Hypophyse, Hypophysenverdoppelung) 10

b) Ektopische Tumoren, paraneoplastischer Hypercortizismus 11

Einleitung, Arten der ektopischen Tumoren und ihre Syndrome, Häufigkeit, Zahl der bekannten Fälle 11

Alter, Geschlecht 12

Verteilung der Tumoren des paraneoplastischen Hypercortizismus nach ihrer Herkunft 12

Pathologische Anatomie 13

Klinik (Symptomatologie, Labor) 13

Zeitliches Auftreten der Symptome, Latenz 14

Pathophysiologie 14

c) Hypercortizismus bei Pankreastumoren (Häufigkeit, Geschlechtsverteilung, Alter, Histologie, Fernmetastasen) 14

EPIKRISE: Zusammenfassung der pathologisch-anatomischen und klinischen Befunde. Deutung und Kausalzusammenhang 15

ZUSAMMENFASSUNG (Résumé und Summary) 16

Liste der verwendeten Abkürzungen 17

ABBILDUNGEN 18

LITERATURVERZEICHNIS 23